Pest Management Regulatory Agency
Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire

Science Policy Notice

SPN2001-01

Guidance for Identifying Pesticides that have a Common Mechanism of Toxicity for Human Health Risk Assessment

(publié aussi en français)

January 25, 2001

This document is published by the Submission Management and Information Division, Pest Management Regulatory Agency. For further information, please contact:

Publications Coordinator
Pest Management Regulatory Agency
Health Canada
2720 Riverside Drive
A.L. 6602A
Ottawa, Ontario
K1A 0K9

Internet: pmra_publications@hc-sc.gc.ca
www.hc-sc.gc.ca/pmra-arla/
Information Service:
1-800-267-6315 or (613) 736-3799
Facsimile: (613) 736-3798

Health Canada Santé Canada

Canada

Executive Summary

This document describes the approach that the Canadian Pest Management Regulatory Agency (PMRA) will use for identifying pesticides that cause common toxic effects by common mechanisms of toxicity. Specifically, this document describes: the steps that will be taken for identifying mechanisms of toxicity of pesticides that cause a common toxic effect; the types of data needed and their sources; how these data are to be used in reaching conclusions regarding commonality of mechanisms of toxicity; and criteria the PMRA will use for categorizing pesticides for the purpose of cumulative risk assessments. Details on the other aspects of the cumulative risk assessment process will be discussed in a separate document.

The *Food Quality Protection Act* (FQPA) of 1996 requires the United States Environmental Protection Agency (EPA) to assess the cumulative risks to human health that can result from exposure to pesticides and other substances that are toxic by a common mechanism. In consultation with both the public and a Science Advisory Panel, the EPA is currently developing a process for performing cumulative risk assessments of this type. Such assessments will play an increasingly important role in the evaluation of risks posed by pesticides, and will improve the regulator's ability to make decisions that fully protect public health and sensitive subpopulations. The identification of pesticides and other substances that cause a common toxic effect by a common mechanism is the first step of the cumulative risk assessment process, and the EPA has recently issued their *Guidance for Identifying Pesticide Chemicals and Other Substances that have a Common Mechanism of Toxicity*, published January 29, 1999. The PMRA is proposing to harmonize with this EPA policy, and the document that follows has been adapted from the EPA guidance document.

1.0 Introduction

The passage of the United States (U.S.) *Food Quality Protection Act* (FQPA) of 1996 requires, among other things, that when determining the safety of a pesticide, the U.S. Environmental Protection Agency (EPA) shall include available information concerning the cumulative effects to human health that may result from dietary, residential, or other non-occupational exposure to other substances that have a common mechanism of toxicity in the assessment of risk posed by a pesticide. This is due to the possibility that low-level exposures to multiple substances that cause a common toxic effect by a common mechanism could lead to the same adverse health effect as would a higher level of exposure to any of the chemicals individually.

In response to scientific developments in the regulatory environment, it is necessary for the Pest Management Regulatory Agency (PMRA) to implement and articulate changes to Canadian policies that are influenced by the implementation of the FQPA in the U.S. Furthermore, the expression of the Canadian policy on this matter will assist in matters of harmonization under the North America Free Trade Agreement. Hence, in assessing the risks posed by a given pesticide chemical, the PMRA will need to assess the cumulative risks to human health that can result from exposure to combinations of pesticides that are toxic by a common mechanism. To assess these cumulative toxic effects, the PMRA needs to first identify and categorize those pesticides that cause similar toxic effects by a common mechanism. The purpose of this document is to describe the approach that the PMRA will use to accomplish this first step. This document does not address how the PMRA will assess cumulative toxicity when making determinations of safety. That issue will be discussed in a forthcoming science policy document.

2.0 Background

Common mechanism of toxicity pertains to two or more substances that share a common toxic effect to human health by the same, or essentially the same, sequence of major biochemical events. Care must be taken not to confuse "mechanism of toxicity" with "site of toxic action," or "site of toxic action" with "toxic effect" or "site of toxic effect." (See the glossary at the end of this document.) With many substances, the site of a toxic effect is the same as the site of toxic action. It is also true, however, that with many other substances the site of a toxic effect may be different than the site of toxic action. For example, a substance inhibits the catalytic activity of the peroxidase enzyme within the thyroid gland. Inhibition of this enzyme prevents the synthesis of thyroxine and triiodothyronine, and ultimately leads to hypothyroidism, the toxic effect. In this case, the site of the toxic effect is the same as the site of toxic action: the thyroid gland. Another substance known to cause hypothyroidism does so by preventing the synthesis of thyroid-stimulating hormone within the anterior pituitary gland. Here, the site of the toxic effect is the thyroid gland, but the site of toxic action is the anterior pituitary gland. Although these two substances cause a common toxic effect, they would not be considered for cumulative risk assessment because they have different mechanisms of toxicity.

Many substances can cause more than one toxic effect, depending upon the level of exposure, and do so by different mechanisms of toxicity that take place at different sites of toxic action. However, a chemical may also cause multiple toxic effects at multiple sites from a single mechanism of toxicity taking place at a single site of toxic action, provided that the function initially altered at the site of toxic action normally controls other functions at distant sites. For example, a substance that prevents the conversion of cholesterol to corticosteroid hormones in the adrenal cortex would ultimately cause many effects throughout the body that would differ in site and nature.

3.0 Process for Identifying Pesticides that have a Common Mechanism of Toxicity

The conceptual framework of the process that the PMRA will use to identify pesticides that cause a common toxic effect by a common mechanism is illustrated in Appendix I. The framework will be gradually extended for the consideration of formulants, products of environmental degradation, and plant metabolites that also share common mechanisms of action. This process is designed to enable the PMRA to make accurate identification and categorization of substances that are toxic by a common mechanism, in both a timely and a resource-effective manner and will involve the following:

- A thorough identification and analysis of all relevant information for each pesticide under consideration. This will provide the basis for identifying underlying mechanisms of toxicity.

- A "weight-of-evidence" approach to support the development of hypotheses pertaining to mechanisms of toxicity. Generally, no single piece of information will suffice to support the characterization of a specific or common mechanism of toxicity; this finding will be supported by the analysis and interrelationships of available pieces of information.

Step 1. Identify a Candidate Set of Substances that might Cause a Common Toxic Effect by a Common Mechanism of Toxicity. The process of identifying pesticides that have a common mechanism of toxicity begins with a *preliminary* grouping of chemicals that might cause a common toxic effect by a common mechanism of toxicity (step 1, Appendix I). This preliminary grouping of substances will be based upon at least one of the following criteria.

- Structural similarity
  It is assumed that substances that are structurally analogous could contain a common toxophore (or may yield a common toxophore upon metabolism) and may interact analogously with cellular biomolecular sites to cause a common toxic effect. This would also include any substances that are biotransformed by mammals to the same or analogous toxic metabolites.

- Similarity of mechanism of action
  - *(a)* General mechanism of toxicity in pests; the mechanisms by which some pesticides are toxic to humans can be fundamentally similar or, in some cases, identical to their mechanisms of intended toxicity to pests.
  - *(b)* General mechanism of mammalian toxicity; this is based on the possibility that substances that share a general mechanism of toxicity may cause a common toxic effect. A general mechanism of toxicity may include, for example, substances that uncouple oxidative phosphorylation.

- Similarity of toxic effect
  It is possible that a particular toxic effect known to occur in experimental animals or humans could be common (i.e., concordant in both site and nature) to many substances, and that this commonality in toxicity could be due to a common mechanism. Since this type of grouping is functionally based, not structurally based, it enables the identification of structurally unrelated substances that cause a common toxic effect from a common mechanism that otherwise might not be identifiable from groupings based on structural similarity or mode of pesticidal action alone.

Not all toxic effects can be used as a preliminary basis for grouping substances. Toxic effects that have many possible unrelated causes, or that could be defined as nonspecific in origin, are not appropriate as the primary basis for the initial grouping of chemicals. These effects, such as body weight changes or death, can result from many unrelated factors and are usually of limited value in understanding the mechanism of toxicity. Such generalized effects that could have many different causes, therefore, ordinarily will not be used as a basis for an initial grouping of pesticide effect. The PMRA will group substances that cause multiple toxic effects by a common mechanism from a common site of toxic action for purposes of the preliminary grouping, provided at least one of the toxic effects is common among the substances.

It is important to emphasize and to make clear that the purpose of step 1 is for *preliminary grouping only*, and that substances (including any metabolic precursors) identified under this step will not be included in a cumulative risk assessment if, upon further analysis, it is determined that they do not cause a common toxic effect resulting from a common mechanism of action. In these instances, the policy of the PMRA is not to group such substances for cumulative risk assessment purposes.

Step 2. Definitively Identify Those Substances from Step 1 That Cause a Common Effect. The primary purpose of step 2 is to further refine the preliminary grouping created at step 1 by eliminating substances that upon further examination do not cause a *common toxic effect*. Following the preliminary grouping of substances (step 1, Appendix I) a detailed evaluation of available toxicology data for each substance will be undertaken to identify and characterize the toxic effects caused by each substance, and to determine which of the substances cause toxic effects that are common with other substances (i.e., toxic effects that are concordant in both site and nature). A primary data set to be used by the PMRA will be toxicity data generated in support of regulatory activities. The PMRA may also use toxicity data obtained from other studies, such as those described in

regulatory reports, or the published literature. The evaluation of toxicology data for the purpose of identifying and characterizing toxic effects will be conducted in a manner similar to that used by the PMRA in its pesticide registration and reregistration programs.

Most substances, depending upon level of exposure, can elicit more than one toxic effect (albeit one toxic effect is generally more readily elicited than the others). All systemic toxic effects caused by each substance, regardless of the exposure levels required to induce the effects, will be evaluated and compared with the toxic effects caused by the other substances. Only those substances that cause a common toxic effect will remain grouped. Thus, for those substances initially grouped using the "similarity of toxic effect" criterion (step 1), a determination will need to be made as to which substances indeed have a common toxic effect. The toxicity data for substances initially grouped using any of the other criteria in step 1 will also be evaluated to determine which of these substances cause a common toxic effect. Substances may be placed in more than one group in instances where substances cause more than one common toxic effect.

The PMRA does not regard information that shows that substances meet the criteria for steps 1 and 2 for grouping as reliable by itself to conclude that such substances have a common mechanism of toxicity. Hence, only those substances that cause a common toxic effect by a common mechanism (through the in-depth review described below) will be considered by the PMRA for cumulative risk assessment.

Step 3. Determine the Toxic Mechanism(s) by which Each Substance Causes a Common Toxic Effect. The next phase of the review process (step 3, Appendix I) is to determine the mechanisms by which the substances cause the common toxic effect(s) identified under step 2 (Appendix I). Generally, the more that is understood about the various biochemical events that lead to a toxic effect, the more apparent and scientifically plausible is the mechanism of toxicity. While desirable, all of the specific biochemical events involving a substance in the causation of its toxicity do not need to be known or completely characterized to describe its mechanism of toxicity. What is needed, as a minimum, is an understanding of those biochemical events that are most crucial in causing the toxicity. Once the critical biochemical events pertaining to toxicity are understood for each substance, they can be compared and the identification of those substances that are toxic from a common mechanism can be made. Hence, the goal of step 3 is to determine, to the extent possible for each substance identified under step 2 as causing a common toxic effect, those biochemical events that are most critical in causing the effect.

Rather than reexamining *de novo* all of the relevant data, the PMRA will assume that a substance is toxic by the mechanism that has been previously determined (from the literature, databases, registrants, the EPA, or other regulatory authorities) provided that the mechanism is consistent with current toxicological theory and knowledge and deemed scientifically plausible by the PMRA for these purposes.

For those substances whose toxic mechanisms are not known or not well understood, or for which there is an absence of direct mechanistic data the PMRA will analyze available structural data, pharmacokinetic data, and toxicity data from the pesticide, its toxophore,

and its analogs. It will then use a weight-of-evidence approach to attempt to determine the major biochemical events involving a pesticide that are most critical in causing its toxicity (step 3b). A primary source of these data and information will be studies that have been submitted to the PMRA in support of registration and reregistration decisions. Other sources of data will include peer-reviewed journals, text books, and other regulatory reports.

Steps 4 and 5. Comparison of Mechanisms of Toxicity (Step 4) and Refined Grouping of Substances (Step 5). Once the mechanism of toxicity of each substance has been identified, comparisons of mechanisms will be made to determine which substances identified under step 2 as causing a given common toxic effect do so by a common mechanism. Determinations that two or more substances are toxic by a common mechanism will be based on similarities in both the nature and the sequence of the major biochemical events that cause toxicity. Mechanistic similarities that would support a finding of a common toxic mechanism include, for example, analogous interactions of the pesticides or other substances with identical or similar biological targets, and the occurrence of similar metabolic transformations that yield common or structurally analogous metabolites that interact with similar biological targets, or that are otherwise involved in causing toxicity. Substances that cause a common toxic effect by different mechanisms will be excluded from the refined grouping (step 5).

4.0 Assessing the Cumulative Toxicity Posed by Two or More Substances that are Toxic by a Common Mechanism

The goal of the cumulative risk assessment process is to characterize the potential for a cumulative toxic effect and the magnitude of the effect in individuals following known or anticipated exposures to multiple substances that cause the effect by a common mechanism. Pesticides within a refined common mechanism grouping (step 5, Appendix I) will undergo consideration for cumulative risk assessment to determine the potential cumulative toxicity posed by exposures to such substances. The cumulative risk assessment process that the PMRA will use will be described in a forthcoming PMRA science policy guidance document once appropriate methods are developed.

Glossary

Analog(s). Analog is a generic term used to describe substances that are chemically closely related. Structural analogs are substances that have similar or nearly identical molecular structures. Structural analogs may or may not have similar or identical biological properties.

Common Mechanism of Toxicity. Common mechanism of toxicity pertains to two or more substances that cause a common toxic effect to human health by the same, or essentially the same, sequence of major biochemical events. Hence, the underlying basis of the toxicity is the same, or essentially the same, for each chemical.

Common Toxic Effect. Two or more substances that are known to cause the same toxic effect in or at the same anatomical or physiological site or location (e.g., same organ or tissue) are said to cause a common toxic effect. Thus, a toxic effect observed in studies involving animals or humans exposed to a pesticide is considered common with a toxic effect caused by another chemical if there is concordance with both site and nature of the effect.

Cumulative Toxic Effect. A cumulative toxic effect is the net change in magnitude of a common toxic effect resulting from the exposure to two or more substances that cause this common toxic effect by a common mechanism, relative to the magnitude of the common toxic effect caused by exposure to any of the substances individually.

Mechanism of Toxicity. Mechanism of toxicity is defined as the major steps leading to a toxic effect following interaction of a pesticide with biological targets. All steps leading to an effect do not need to be specifically understood. Rather, it is the identification of the crucial events following chemical interaction that are required to describe a mechanism of toxicity. In the context of this document, mechanism of toxicity refers to the mechanism by which a pesticide is toxic to humans or experimental animals, and not the mechanism by which it is toxic to target or intended species (i.e., its mechanism of pesticidal action). With some pesticides, however, the mechanism responsible for causing toxicity to humans or experimental animals is similar to the mechanism of pesticidal action.

Site of Toxic Action. The site of toxic action of a given substance is the anatomical or physiological site(s) or locations (locus or loci) at which the interaction of the substance with its biological targets occurs that leads to a toxic effect.

Site of a Toxic Effect. The site of a toxic effect is the specific anatomical or physiological site or location (e.g., organ or tissue) at which the effect occurs.

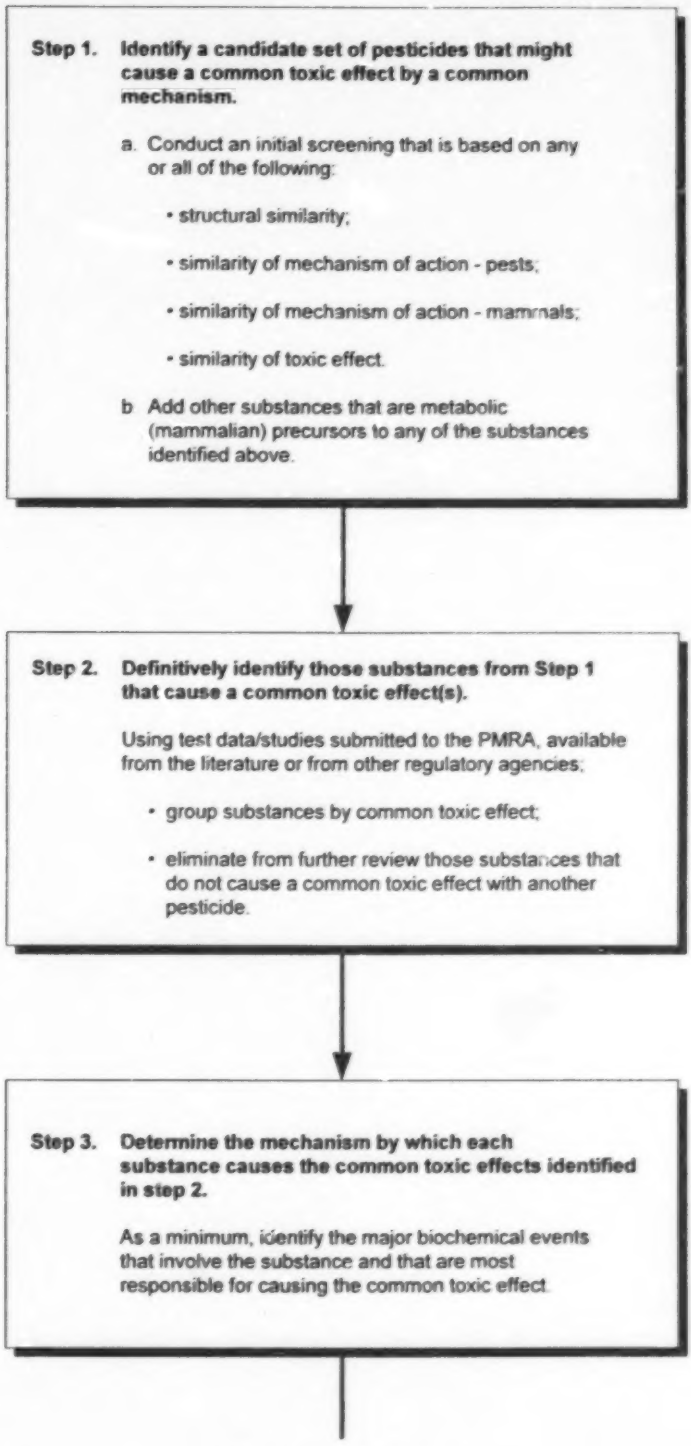
Toxic Action. Toxic action of a given substance is its interaction with biological targets that leads to a toxic effect.

Toxic Effect. A toxic effect is an effect known (or can reasonably be expected) to occur in humans that results from exposure to a chemical substance and that will or can reasonably be expected to endanger or adversely affect the quality of life. Some examples of toxic effects are acute lethality, loss of hearing, renal tubule necrosis, and cardiomyopathy, to name just a few. Toxophore. Substances that are capable of causing a toxic effect contain a structural feature or

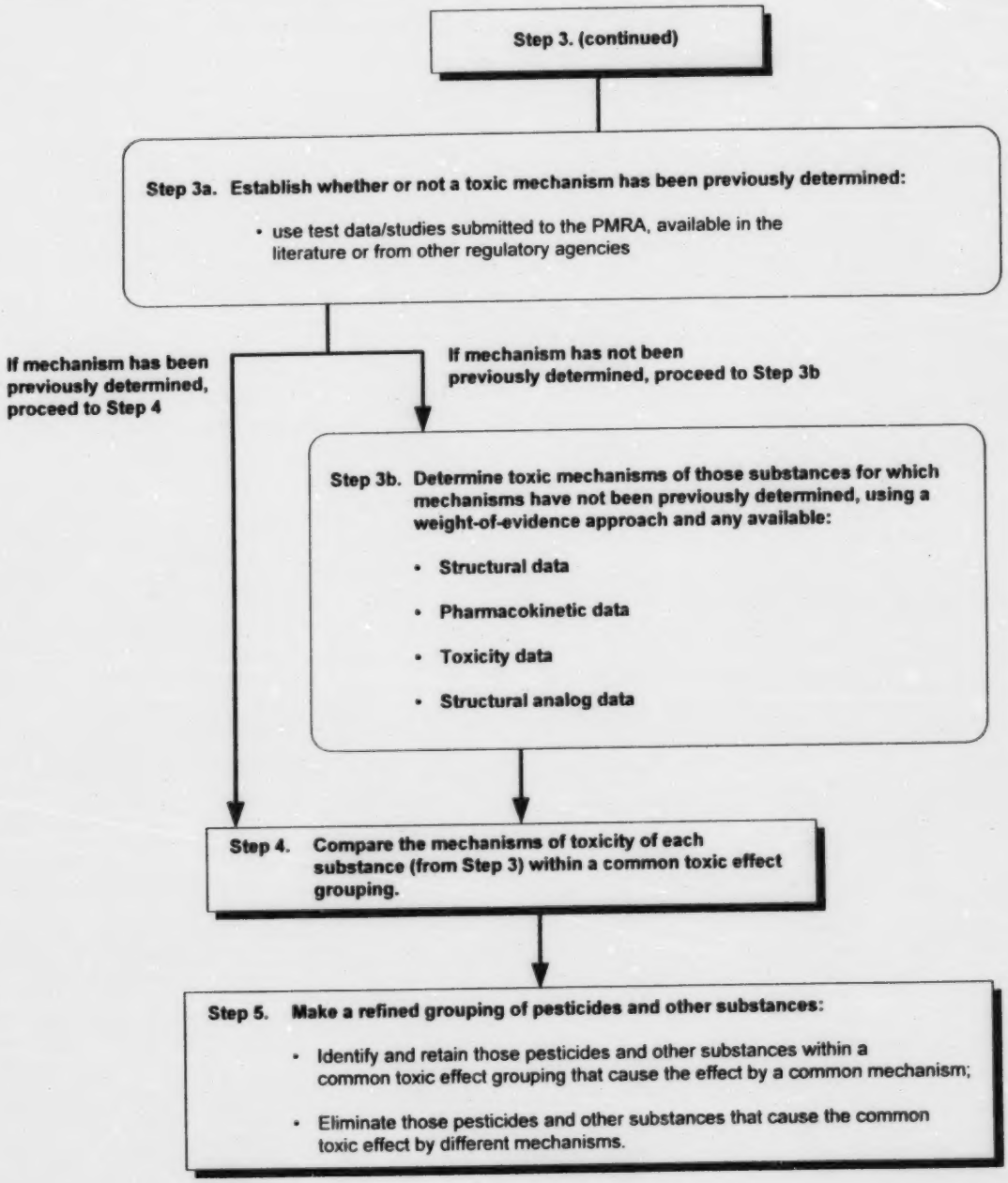
moiety that bestows the toxic property. This structural feature or moiety is referred to generically as the toxophore, or toxophoric moiety. A toxic substance elicits its toxicity through the interaction of its toxophore with a biomolecular site (e.g., receptor) in cells of tissue or organs to cause changes or alterations in normal cellular biochemistry. These biochemical changes or alterations lead to the disruption of the physiological process(es) performed by the tissue or organs and, ultimately, to the toxic effect. The toxophoric portion of a given pesticide may interact reversibly or irreversibly with its biomolecular site, depending upon the reactive nature of the toxophore and the biomolecular site. The toxicity of many substances, however, is not due to a direct interaction with a biomolecular site. Rather, the toxicity results from the metabolism of a structural substituent to a toxophore, which then causes the toxicity. Metabolic pathways that lead to toxicity are often called *bioactivation pathways*.

Weight-of-Evidence. Weight-of-evidence refers to a qualitative scientific evaluation of a chemical substance for a specific purpose. A weight-of-evidence evaluation involves a detailed analysis of several data elements, such as data from different toxicity tests, pharmacokinetic data, and chemistry data, followed by a conclusion in which a hypothesis is developed or selected from previous hypotheses.

Appendix I Weight-of-Evidence Process for Identifying Pesticides that Cause a Common Toxic Effect by a Common Mechanism



(continued on next page)


Step 3. (continued)
Step 3a. Establish whether or not a toxic mechanism has been previously determined:
• use test data/studies submitted to the PMRA, available in the literature or from other regulatory agencies
If mechanism has been previously determined, proceed to Step 4
If mechanism has not been previously determined, proceed to Step 3b
Step 3b. Determine toxic mechanisms of those substances for which mechanisms have not been previously determined, using a weight-of-evidence approach and any available:
• Structural data
• Pharmacokinetic data
• Toxicity data
• Structural analog data
Step 4. Compare the mechanisms of toxicity of each substance (from Step 3) within a common toxic effect grouping.
Step 5. Make a refined grouping of pesticides and other substances:
• Identify and retain those pesticides and other substances within a common toxic effect grouping that cause the effect by a common mechanism;
• Eliminate those pesticides and other substances that cause the common toxic effect by different mechanisms.

M121

IMPORTANT NOTE CONCERNING THE FOLLOWING PAGES

THE PAGES WHICH FOLLOW HAVE BEEN FILMED TWICE IN ORDER TO OBTAIN THE BEST REPRODUCTIVE QUALITY

USERS SHOULD CONSULT ALL THE PAGES REPRODUCED ON THE FICHE IN ORDER TO OBTAIN A COMPLETE READING OF THE TEXT.

REMARQUE IMPORTANTE CONCERNANT LES PAGES QUI SUIVENT

LES PAGES SUIVANTES ONT ÉTÉ REPRODUITES EN DOUBLE AFIN D'AMÉLIORER LA QUALITÉ DE REPRODUCTION

LES UTILISATEURS DOIVENT CONSULTER TOUTES LES PAGES REPRODUITES SUR LA FICHE AFIN D'OBTENIR LA LECTURE DU TEXTE INTÉGRAL

Micromedia
ProQuest

20 Victoria Street
Toronto, Ontario M5C 2N8
Tel.: (416) 362-5211
Toll Free: 1-800-387-2689
Fax: (416) 362-6161
Email: info@micromedia.on.ca

List of Science Policy Notices Under Development by PMRA

Issue (Title of FQPA TRAC Science Policy Papers)	Status of EPA Document
1. Guidance for Identifying Pesticide Chemicals and Other Substances that Have a Common Mechanism of Toxicity	Issued 2/5/99
2. Office of Pesticide Programs' Science Policy on the Use of Data on Cholinesterase Inhibition for Risk Assessments	Draft Issued 11/5/98
3. Guidance for the Submission of Probabilistic Human Health Exposure Assessments to the Office of Pesticide Programs	Draft Issued 11/5/98
4. Proposed Threshold of Regulation Policy When a Food Use Does Not Require a Tolerance	Issued 10/27/99
5. Assigning Values to Nondetected/ Nonquantified Pesticide Residues in Human Health Dietary Exposure Assessments	Issued 3/31/00
6. A Statistical Method for Incorporating Nondetected Pesticide Residues into Human Health Dietary Exposure Assessments	Issued 3/31/00 (Merged with #5)
7. A User's Guide to Available OPP Information on Assessing Dietary (Food) Exposure to Pesticides	Draft Issued 1/4/99
8. Dietary (Drinking Water) Exposure Estimates	Issued 11/10/99
9. Framework for Assessing Non-Occupational/ Non-Dietary (Residential) Exposure to Pesticides	Draft Issued 1/4/99
10. Standard Operating Procedures (SOPs) for Residential Exposure Assessment	Draft Issued 1/4/99
11. Choosing a Percentile of Acute Dietary Exposure as a Threshold of Regulatory Concern (99.9th percentile)	Issued 3/22/00
12. 10× Task Force and OPP Guidance Documents (three draft documents; one final)	Draft Issued 7/8/99
13. Standard Operating Procedures (SOPs) for Use of the FQPA Factor	Draft Issued 7/8/99
14. Guidance for Performing Aggregate Exposure and Risk Assessment	Draft issued 11/10/99
15. SOP: Interim Guidance for Conducting Aggregate Exposure and Risk Assessment	Merged with #14
16. Use of the Pesticide Data Program (PDP) in Acute Food Assessment (i.e., Decompositing)	Draft Issued 5/26/99
17. Cumulative Risk Assessment Guidance	
18. Drinking Water Screening Level Assessment	
19. SOP for Drinking Water Assessments, including Reservoir Model	

List of Science Policy Notices Under Development by PMRA

Issue (Title of FQPA TRAC Science Policy Papers)	Status of EPA Document
1. Guidance for Identifying Pesticide Chemicals and Other Substances that Have a Common Mechanism of Toxicity	Issued 2/5/99
2. Office of Pesticide Programs' Science Policy on the Use of Data on Cholinesterase Inhibition for Risk Assessments	Draft Issued 11/5/98
3. Guidance for the Submission of Probabilistic Human Health Exposure Assessments to the Office of Pesticide Programs	Draft Issued 11/5/98
4. Proposed Threshold of Regulation Policy When a Food Use Does Not Require a Tolerance	Issued 10/27/99
5. Assigning Values to Nondetected/ Nonquantified Pesticide Residues in Human Health Dietary Exposure Assessments	Issued 3/31/00
6. A Statistical Method for Incorporating Nondetected Pesticide Residues into Human Health Dietary Exposure Assessments	Issued 3/31/00 (Merged with #5)
7. A User's Guide to Available OPP Information on Assessing Dietary (Food) Exposure to Pesticides	Draft Issued 1/4/99
8. Dietary (Drinking Water) Exposure Estimates	Issued 11/10/99
9. Framework for Assessing Non-Occupational/ Non-Dietary (Residential) Exposure to Pesticides	Draft Issued 1/4/99
10. Standard Operating Procedures (SOPs) for Residential Exposure Assessment	Draft Issued 1/4/99
11. Choosing a Percentile of Acute Dietary Exposure as a Threshold of Regulatory Concern (99.9th percentile)	Issued 3/22/00
12. 10× Task Force and OPP Guidance Documents (three draft documents; one final)	Draft Issued 7/8/99
13. Standard Operating Procedures (SOPs) for Use of the FQPA Factor	Draft Issued 7/8/99
14. Guidance for Performing Aggregate Exposure and Risk Assessment	Draft issued 11/10/99
15. SOP: Interim Guidance for Conducting Aggregate Exposure and Risk Assessment	Merged with #14
16. Use of the Pesticide Data Program (PDP) in Acute Food Assessment (i.e., Decompositing)	Draft Issued 5/26/99
17. Cumulative Risk Assessment Guidance	
18. Drinking Water Screening Level Assessment	
19. SOP for Drinking Water Assessments, including Reservoir Model	

Issue (Title of FQPA TRAC Science Policy Papers)	Status of EPA Document
Additional Related Papers	
20. Data for Refining Anticipated Residue Estimates Used in Dietary Risk Assessments for Organophosphate Pesticides	Draft Issued 4/7/99
21. Interim Early Assessment Policy for Organo-phosphate Pesticides	
22. The Role of Use-Related Data in Pesticide Risk Assessment and Risk Management	Draft Issued 7/14/99
23. Guidelines for the Conduct of Bridging Studies for Use in Probabilistic Risk Assessment	(Merged with #20)
24. Guidelines for the Conduct of Residue Decline Studies for Use in Probabilistic Risk Assessment	(Merged with #20)
25. Quantitative Assessment of Uses of Concern for Drinking Water	
26. Factoring Drinking Water Treatment into Drinking Water Assessments for Pesticides	

Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
Pest Management Regulatory Agency

Document de principes **SPN2001-01**

Guide pour identifier les pesticides qui ont un mécanisme de toxicité commun afin d'évaluer les risques pour la santé humaine

(also available in English)

Le 25 janvier 2001

Ce document est publié par la Division de la gestion des demandes d'homologation et de l'information, Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Coordonnatrice des publications
Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
Santé Canada
I.A. 6602A
2720, promenade Riverside
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Internet : pmra_publications@hc-sc.gc.ca
www.hc-sc.gc.ca/pmra-arla/
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou (613) 736-3799
Télécopieur : (613) 736-3798

Santé Canada Health Canada

Canada

Résumé

Le présent document décrit l'approche que l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) du Canada adoptera pour identifier les pesticides qui, par des mécanismes de toxicité communs, exercent des effets toxiques communs. Le présent document décrit en particulier : les étapes qui seront prises pour identifier les mécanismes de toxicité des pesticides qui causent un effet toxique commun; les types de données requises et leurs sources; comment ces données doivent être utilisées pour en arriver à des conclusions concernant le caractère commun des mécanismes de toxicité; les critères que l'ARLA emploiera pour classer les pesticides aux fins des évaluations des risques cumulés. Les détails sur les autres aspects du processus d'évaluation des risques cumulés seront examinés dans un document séparé.

La *Food Quality Protection Act* (FQPA) de 1996 exige que l'Environmental Protection Agency (EPA) des États-Unis évalue les risques cumulés pour la santé humaine, qui peuvent résulter de l'exposition à des pesticides et à d'autres substances possédant un mécanisme de toxicité commun. En consultant aussi bien le public qu'un comité consultatif scientifique, l'EPA élabore actuellement un processus pour effectuer ces évaluations de risques cumulés. Ce type d'évaluation va jouer un rôle de plus en plus important dans l'évaluation des risques associés aux pesticides, et permettra d'améliorer la capacité de l'autorité de réglementation de prendre des décisions qui protègent pleinement la santé humaine et les segments sensibles de la population. L'identification des pesticides et d'autres substances qui exercent un effet toxique commun par un mécanisme commun est la première étape du processus d'évaluation des risques cumulés, et l'EPA a récemment publié le *Guidance for Identifying Pesticide Chemicals and Other Substances that have a Common Mechanism of Toxicity*, publié le 29 janvier 1999. L'ARLA propose d'harmoniser sa politique avec celle de l'EPA, le document qui suit étant une adaptation du document d'orientation de l'EPA.

1.0 Introduction

La *Food Quality Protection Act* (FQPA) de 1996 des États-Unis exige notamment que, lorsqu'elle évalue l'innocuité d'un pesticide, l'Environmental Protection Agency (EPA) des États-Unis inclut, pour l'évaluation des risques associés à un pesticide, les renseignements disponibles concernant les effets cumulés sur la santé humaine pouvant résulter d'une exposition par voie alimentaire, d'une exposition résidentielle ou d'une autre exposition non professionnelle à d'autres substances qui possèdent un mécanisme de toxicité commun. En effet, il est possible que des expositions de faible niveau à plusieurs substances qui exercent un effet toxique commun par un mécanisme commun entraînent le même effet nocif sur la santé que le ferait une exposition de niveau élevé à n'importe laquelle des substances chimiques prises individuellement.

Suite aux nouveaux développements scientifiques en matière de réglementation, l'ARLA doit apporter des changements aux politiques canadiennes qui sont touchées par la mise en oeuvre de la FQPA aux États-Unis. De plus, l'expression de la politique canadienne dans ce secteur facilitera le processus d'harmonisation dans le cadre de l'Accord de libre-échange nord-américain. Par conséquent, pour déterminer les risques associés à un pesticide chimique donné, l'ARLA devra évaluer les risques cumulés pour la santé humaine, pouvant résulter de l'exposition combinée à plusieurs pesticides qui sont toxiques par l'intermédiaire d'un mécanisme commun. Pour évaluer ces effets toxiques cumulés, l'ARLA doit d'abord identifier et catégoriser les pesticides qui exercent des effets toxiques similaires par l'intermédiaire d'un mécanisme commun. Le présent document a pour but de décrire l'approche que l'ARLA adoptera pour accomplir le premier pas. On n'examinera pas ici comment l'ARLA évaluera la toxicité cumulée lorsqu'elle évaluera le niveau de sécurité. Cette question sera examinée dans un futur document sur les politiques scientifiques.

2.0 Contexte

La notion de mécanisme de toxicité commun s'applique à deux ou plusieurs substances qui exercent un effet toxique commun sur la santé humaine par l'intermédiaire de la même (ou pratiquement de la même) séquence de processus biochimiques déterminants. Il faut se garder de ne pas confondre « mécanisme de toxicité » avec « site d'action toxique », ou « site d'action toxique » avec « effet toxique » ou « site d'effet toxique » (voir le glossaire à la fin du présent document). Pour beaucoup de substances, le site d'un effet toxique a la même signification que site d'action toxique. Cependant, il est vrai aussi que, pour beaucoup d'autres substances, le site de l'effet toxique peut être différent du site d'action toxique. Par exemple, une substance est inhibitrice de l'activité catalytique de l'enzyme peroxydase dans la glande thyroïde. L'inhibition de cette enzyme empêche la synthèse de la thyroxine et de la triiodothyronine, et aboutit finalement à l'hypothyroïdie, l'effet toxique. Dans ce cas, le site de l'effet toxique est identique au site d'action toxique : la glande thyroïde. Une autre substance, également à l'origine de l'hypothyroïdie, provoque cette maladie en empêchant la synthèse de la tyrotrophine dans l'antéhypophyse. Ici, le site de l'effet toxique est la thyroïde, mais le site d'action toxique est l'antéhypophyse. Bien que ces deux substances exercent un effet toxique commun,

elles n'interviendraient pas dans l'évaluation du risque cumulé parce que leur mécanisme de toxicité n'est pas le même.

De nombreuses substances peuvent produire plus d'un effet toxique, selon le niveau d'exposition, et elles le font par différents mécanismes de toxicité qui s'exercent à différents sites d'action toxique. Cependant, un produit chimique peut également être à l'origine d'effets toxiques multiples à des sites multiples par suite d'un seul mécanisme de toxicité s'exerçant à un seul site d'action toxique, à la condition que la fonction initialement modifiée au site d'action toxique commande normalement d'autres fonctions à des sites se trouvant plus loin. Par exemple, une substance qui empêche la conversion du cholestérol en corticostéroïde dans la corticosurrénale produirait ultimement de nombreux effets dans tout l'organisme, différents de par leur site et leur nature.

3.0 Méthode pour identifier des pesticides qui possèdent un mécanisme de toxicité commun

Le cadre conceptuel du processus que l'ARLA prévoit utiliser pour caractériser les pesticides qui exercent un effet toxique commun par un mécanisme commun est illustré à l'annexe I. Ce cadre sera progressivement élargi pour englober les produits de formulation, les produits de dégradation de l'environnement et les métabolites végétaux, qui ont eux aussi des mécanismes d'action communs. Ce processus doit permettre à l'ARLA de caractériser et de catégoriser avec précision les substances qui sont toxiques du fait d'un mécanisme commun, et ce de façon opportune et rentable, en procédant comme suit :

- Caractérisation et analyse en profondeur de toute l'information disponible pour chaque pesticide examiné. Cela constituera la base permettant de déterminer les mécanismes de toxicité sous-jacents.

- Approche de type « poids de la preuve » pour soutenir l'élaboration d'hypothèses concernant les mécanismes de toxicité. De façon générale, il faudra plus d'un élément d'information pour étayer la caractérisation d'un mécanisme de toxicité spécifique ou commun; le résultat obtenu sera fondé sur l'analyse et la corrélation existant entre les divers éléments d'information disponibles.

Étape 1. Identification d'un ensemble possible de substances pouvant exercer un effet toxique commun par un mécanisme de toxicité commun. Le processus d'identification de pesticides possédant un mécanisme de toxicité commun commence par un regroupement *préalable* des substances chimiques qui peuvent exercer un effet toxique commun par un mécanisme de toxicité commun (étape 1, annexe I). Ce regroupement préalable des substances sera fondé au moins sur l'un des critères suivants :

- Similarité structurelle
  On suppose que des substances qui ont des structures analogues pourraient contenir un toxophore commun (ou pourraient produire un toxophore commun par métabolisme), et pourraient réagir de façon analogue avec les sites

biomoléculaires des cellules en exerçant un effet toxique commun. Cela engloberait également toutes les substances qui par biotransformation chez les mammifères forment les mêmes métabolites ou des métabolites toxiques analogues.

- Similarité du mécanisme d'action
  a) Mécanisme général de toxicité chez les organismes nuisibles; les mécanismes, par lesquels certains pesticides sont toxiques pour les humains, peuvent être fondamentalement similaires ou, dans certains cas, identiques aux mécanismes de toxicité voulue pour des organismes nuisibles.
  b) Mécanisme général de toxicité chez les mammifères; cela est fondé sur la possibilité que des substances qui possèdent le même mécanisme général de toxicité peuvent exercer un effet toxique commun. Par exemple, un mécanisme général de toxicité peut englober les substances qui produisent le découplement de la phosphorylation oxydative.

- Similarité de l'effet toxique
  Il est possible qu'un effet toxique particulier, observé chez les humains ou des animaux de laboratoire, puisse être commun (c'est-à-dire qu'il y aurait concordance et pour le site et pour la nature de l'effet) à de nombreuses substances, et que ce caractère commun soit dû à un mécanisme commun. Étant donné que ce type de regroupement est basé sur la fonction, et non sur la structure, il permet la caractérisation de substances, non apparentées de par leur structure, produisant un effet toxique commun par un mécanisme commun, qui autrement ne pourraient peut-être pas être caractérisées de par leur seule similarité structurelle ou leur seul mode d'action pesticide.

Il n'est pas possible d'utiliser tous les effets toxiques comme base préalable pour le regroupement de substances. Les effets toxiques qui ont de nombreuses causes possibles non apparentées, ou qui peuvent être définies comme étant d'origine non spécifique, ne conviennent pas comme base première pour le regroupement initial de substances chimiques. Ces effets, comme le changement de masse corporelle ou la mort, peuvent résulter de nombreux facteurs non apparentés, et leur utilité pour expliquer le mécanisme de toxicité est généralement très limitée. Ce type d'effet très général, qui pourrait avoir de nombreuses causes différentes, ne sera donc pas utilisé comme base pour un regroupement initial de l'effet pesticide. L'ARLA rassemblera, à des fins de regroupement préalable, les substances qui exercent des effets toxiques multiples par un mécanisme commun à partir d'un site commun d'action toxique, à la condition qu'au moins l'un des effets toxiques soit commun à toutes les substances.

Il est important de souligner et d'établir bien clairement que l'objet de l'étape 1 ne concerne que le *regroupement préalable* et que les substances (y compris tous les précurseurs métaboliques) identifiées à cette étape ne seront pas incluses dans une évaluation des risques cumulés si une analyse ultérieure révèle qu'elles n'exercent pas un effet toxique commun résultant d'un mécanisme d'action commun. Dans ces cas, l'ARLA ne regroupera pas ces substances à des fins d'évaluation des risques cumulés.

Étape 2. Identification définitive des substances de l'étape 1 qui exercent un effet commun. Le but premier de l'étape 2 est d'épurer le regroupement préalable établi à l'étape 1 en éliminant les substances qui, selon un examen plus poussé, ne produisent pas d'*effet toxique commun*. Après le regroupement préalable des substances (étape 1, annexe I), on procède à une évaluation détaillée des données toxicologiques disponibles pour chaque substance, de façon à identifier et à caractériser les effets toxiques causés par chaque substance, et à déterminer lesquelles de ces substances exercent des effets toxiques qui sont communs à d'autres substances (c.-à-d. des effets toxiques avec concordance à la fois pour le site et la nature). Le premier ensemble de données qu'utilisera l'ARLA est celui des données de toxicité obtenues dans le cadre de la réglementation. L'ARLA pourra également faire appel aux données de toxicité provenant d'autres études, comme celles décrites dans les rapports réglementaires ou dans des documents publiés. L'évaluation des données toxicologiques aux fins de l'identification et de la caractérisation des effets toxiques sera faite de la même façon que celle employée par l'ARLA dans le cadre de ses programmes d'homologation et de réhomologation de pesticides.

La plupart des substances, selon le niveau d'exposition, peuvent exercer plus d'un effet toxique (bien que l'un des effets soit généralement plus net que les autres). Tous les effets toxiques systémiques, produits par chaque substance, quel que soit le niveau d'exposition requis pour provoquer les effets, seront évalués et comparés aux effets toxiques causés par les autres substances. Seules seront regroupées les substances qui produisent un effet toxique commun. Ainsi, dans le cas des substances regroupées initialement selon le critère (étape 1) de la « similarité de l'effet toxique », il restera encore à déterminer quelles sont les substances qui en fait produisent un effet commun. Les données de toxicité pour les substances regroupées initialement selon n'importe lequel des autres critères de l'étape 1 seront elles aussi évaluées afin de déterminer lesquelles de ces substances exercent un effet toxique commun. Dans certains cas, il se pourrait que des substances soient rangées dans plus d'un groupe, lorsque ces substances sont à l'origine de plus d'un effet toxique commun.

L'ARLA ne considère pas que l'information, qui montre que les substances répondent aux critères des étapes 1 et 2 pour les regroupements, est suffisante pour conclure que ces substances possèdent un mécanisme de toxicité commun. Par conséquent, seules les substances qui exercent un effet toxique commun par un mécanisme commun (selon l'étude en profondeur décrite ci-dessous) seront retenues par l'ARLA aux fins de l'évaluation des risques cumulés.

Étape 3. Caractérisation du ou des mécanisme(s) toxique(s) par le(s)quel(s) chaque substance produit un effet toxique commun. La prochaine étape du processus d'évaluation (étape 3, annexe I), consiste à déterminer les mécanismes par lesquels les substances produisent le ou les effet(s) toxique(s) commun(s), identifié(s) à l'étape 2 (annexe I). De façon générale, mieux on comprend les divers processus biochimiques qui conduisent à un effet toxique, plus le mécanisme de toxicité devient clair et scientifiquement plausible. Bien que ce soit souhaitable, il n'est pas nécessaire de connaître ou de caractériser pleinement tous les processus biochimiques spécifiques qui sont à l'origine de la toxicité d'une substance, pour en décrire le mécanisme de toxicité.

Ce dont on a besoin à tout le moins c'est de comprendre les principaux processus biochimiques qui sont responsables de cette toxicité. Une fois que les processus biochimiques critiques à l'origine de la toxicité sont connus pour chaque substance, ils peuvent être comparés et on peut alors identifier les substances qui sont toxiques par un mécanisme commun. Le but de l'étape 3 est donc de déterminer, dans la mesure du possible pour chaque substance identifiée à l'étape 2 comme exerçant un effet toxique commun, les principaux processus biochimiques qui sont à l'origine de l'effet.

Plutôt que de réexaminer à nouveau toutes les données pertinentes, l'ARLA prendra pour acquis qu'une substance est toxique par le mécanisme caractérisé précédemment (d'après les documents scientifiques, les bases de données, les titulaires d'homologation, l'EPA ou une autre instance de réglementation), à la condition que le mécanisme soit conforme aux théories et aux connaissances toxicologiques actuelles et qu'il soit jugé par l'ARLA scientifiquement plausible dans ce contexte.

Dans le cas des substances dont les mécanismes toxiques ne sont pas connus ou mal compris, ou pour lesquels il n'existe pas de données mécanistes directes, l'ARLA analysera les données structurelles, pharmacocinétiques et toxicologiques disponibles pour le pesticide, son toxophore et ses analogues. Elle utilisera ensuite la méthode du poids de la preuve pour essayer de déterminer les principaux processus biochimiques à l'origine de la toxicité d'un pesticide (étape 3*b*). La première source de ces données et de cette information sera constituée des études présentées à l'ARLA et justifiant les décisions d'homologation ou de réhomologation par l'Agence. On peut ajouter d'autres sources de données, comme les publications approuvées par des collègues, les livres de cours et divers rapports réglementaires.

Étapes 4 et 5. Comparaison des mécanismes de toxicité (étape 4) et épuration du regroupement des substances (étape 5). Une fois que le mécanisme de la toxicité de chaque substance a été identifié, on compare les mécanismes pour déterminer quelles substances caractérisées à l'étape 2 comme produisant un effet toxique commun donné le font par un mécanisme commun. Deux ou plusieurs substances sont considérées comme étant toxiques par un mécanisme commun s'il y a similarité à la fois de la nature et de la séquence des principaux processus biochimiques à l'origine de la toxicité. Parmi les similarités mécanistes qui pourraient justifier l'existence d'un mécanisme toxique commun, il y aurait, par exemple, les interactions analogues des pesticides ou d'autres substances avec des cibles biologiques similaires ou identiques, et l'existence de transformations métaboliques similaires formant des métabolites communs ou structurellement analogues, qui interagissent avec des cibles biologiques similaires ou qui interviennent d'une autre façon pour produire la toxicité. Les substances qui exercent un effet toxique commun par des mécanismes différents seront exclues du regroupement épuré (étape 5).

4.0 Évaluation de la toxicité cumulée de deux ou plusieurs substances qui sont toxiques par un mécanisme commun

L'objectif du processus d'évaluation des risques cumulés est de caractériser le potentiel d'un effet toxique cumulé et la portée de l'effet chez des individus après une exposition connue ou prévisible à plusieurs substances qui exercent un effet par un mécanisme commun. Les pesticides faisant partie d'un regroupement épuré correspondant à un mécanisme commun (étape 5, annexe I), feront éventuellement l'objet d'une évaluation des risques cumulés, de façon à déterminer la toxicité cumulée potentielle résultant des expositions à ces substances. Le processus d'évaluation des risques cumulés que l'ARLA emploiera sera décrit dans un futur document traitant de l'orientation en matière de politique scientifique, dès que les méthodes appropriées seront au point.

Glossaire

Analogue(s). Analogue est un terme générique pour décrire des substances qui sont chimiquement étroitement apparentées. Des analogues structurels sont des substances qui ont des structures moléculaires similaires ou voisines. Les analogues structurels n'ont pas nécessairement des propriétés biologiques semblables ou identiques.

Mécanisme de toxicité commun. Deux ou plusieurs substances possèdent un mécanisme de toxicité commun lorsqu'elles exercent un effet toxique commun sur la santé humaine par la même ou pratiquement la même série de processus biochimiques d'importance majeure. Par conséquent, le fondement sous-jacent à la toxicité est le même, ou pratiquement le même, pour chaque substance chimique.

Effet toxique commun. Deux ou plusieurs substances, qui exercent le même effet toxique au même site anatomique ou physiologique (p. ex., sur le même organe ou le même tissu), exercent un effet toxique commun. Ainsi, un effet toxique observé lors d'études avec des animaux ou des humains, exposés à un pesticide, est considéré comme étant commun à un effet toxique causé par une autre substance chimique s'il y a concordance entre les deux sites et les deux types d'effet.

Effet toxique cumulé. Un effet toxique cumulé est la variation nette d'intensité d'un effet toxique commun, résultant de l'exposition à deux ou plusieurs substances qui peuvent causer cet effet toxique commun par un mécanisme commun, comparativement à l'intensité de l'effet toxique commun causé par l'exposition à l'une quelconque des substances prises individuellement.

Mécanisme de toxicité. Le mécanisme de toxicité est défini comme représentant les principales étapes qui conduisent à un effet toxique après interaction d'un pesticide avec des cibles biologiques. Il n'est pas nécessaire de connaître spécifiquement toutes les étapes débouchant sur un effet. Ce qui est très important c'est d'identifier les processus décisifs résultant d'une interaction chimique, qui sont nécessaires pour décrire un mécanisme de toxicité. Dans le cadre du présent document, le mécanisme de toxicité représente le mécanisme par lequel un pesticide est toxique pour les humains ou les animaux de laboratoire, et non le mécanisme par lequel il est toxique pour la cible ou l'espèce visée (c'est-à-dire son mécanisme d'action pesticide). Cependant, dans le cas de certains pesticides, le mécanisme responsable de la toxicité chez les humains ou les animaux de laboratoire est semblable au mécanisme de l'action pesticide.

Site d'action toxique. Le site de l'action toxique d'une substance donnée est le site (il peut y en avoir plusieurs) anatomique ou physiologique, au niveau duquel se produit l'interaction de la substance avec ses cibles biologiques, laquelle produit un effet toxique.

Site d'effet toxique. Le site d'un effet toxique est le site anatomique ou physiologique spécifique (p. ex. un organe ou un tissu), où s'exerce l'effet.

Action toxique. L'action toxique d'une substance donnée est son interaction avec les cibles biologiques, laquelle produit l'effet toxique.

Effet toxique. Un effet toxique est un effet connu (ou raisonnablement prévisible) s'exerçant chez les humains et résultant de l'exposition à une substance chimique, effet qui altérera la qualité de vie de façon certaine ou probable. Voici quelques exemples d'effets toxiques : létalité aiguë, perte auditive, nécrose des tubules rénaux, myocardiopathie.

Toxophore. Substance pouvant exercer un effet toxique, qui contient dans sa structure un groupe ou une fraction responsable de ce pouvoir toxique. Ce groupe ou fraction est généralement appelé toxophore ou fraction toxophore. Une substance toxique exerce sa toxicité via l'interaction de son toxophore avec un site biomoléculaire (p. ex. un récepteur) dans les cellules d'un tissu ou d'un organe, laquelle modifie ou altère la biochimie cellulaire normale. Ces modifications ou altérations biochimiques perturbent le ou les processus physiologique(s) accomplis par le tissu ou l'organe et, finalement, produisent l'effet toxique. Il peut y avoir interaction réversible ou irréversible entre la fraction toxophore d'un pesticide donné et son site biomoléculaire, selon la nature plus ou moins réactive du toxophore et du site biomoléculaire. Cependant, la toxicité de nombreuses substances n'est pas causée par une interaction directe avec un site biomoléculaire; elle résulte plutôt du métabolisme d'un substituant structurel d'un toxophore, qui produit ensuite la toxicité. Les voies métaboliques qui provoquent la toxicité sont souvent appelées *voies de bioactivation*.

Poids de la preuve. Le poids de la preuve représente l'évaluation scientifique qualitative d'une substance chimique à des fins spécifiques. Une évaluation pour déterminer le poids de la preuve fait appel à une analyse détaillée de plusieurs éléments d'information, comme les données provenant de différents essais de toxicité, les données pharmacocinétiques et les données chimiques, suivie d'une conclusion dans laquelle une hypothèse est élaborée ou choisie parmi plusieurs hypothèses antérieures.

Annexe I Méthode du poids de la preuve pour identifier les pesticides qui produisent un effet toxique commun par un mécanismes commun

Étape 1. Identifier un ensemble éventuel de pesticides qui peuvent exercer un effet toxique commun par un mécanisme commun.

a. Procéder à un regroupement préalable, basé sur l'un quelconque des éléments suivants ou sur tous :

- similarité structurelle;
- similarité du mécanisme d'action - pesticides;
- similarité du mécanisme d'action - mammifères;
- similarité de l'effet toxique.

b. Ajouter les autres substances qui sont des précurseurs métaboliques (chez les mammifères) de n'importe laquelle des substances identifiées ci-dessus.

↓

Étape 2. Identifier de façon définitive les substances de l'étape 1 qui exercent un (des) effet(s) toxique(s) commun(s)

En utilisant les données d'essais ou les études fournies par l'ARLA, ou encore celles disponibles dans les documents de référence ou auprès d'autres organismes de réglementation :

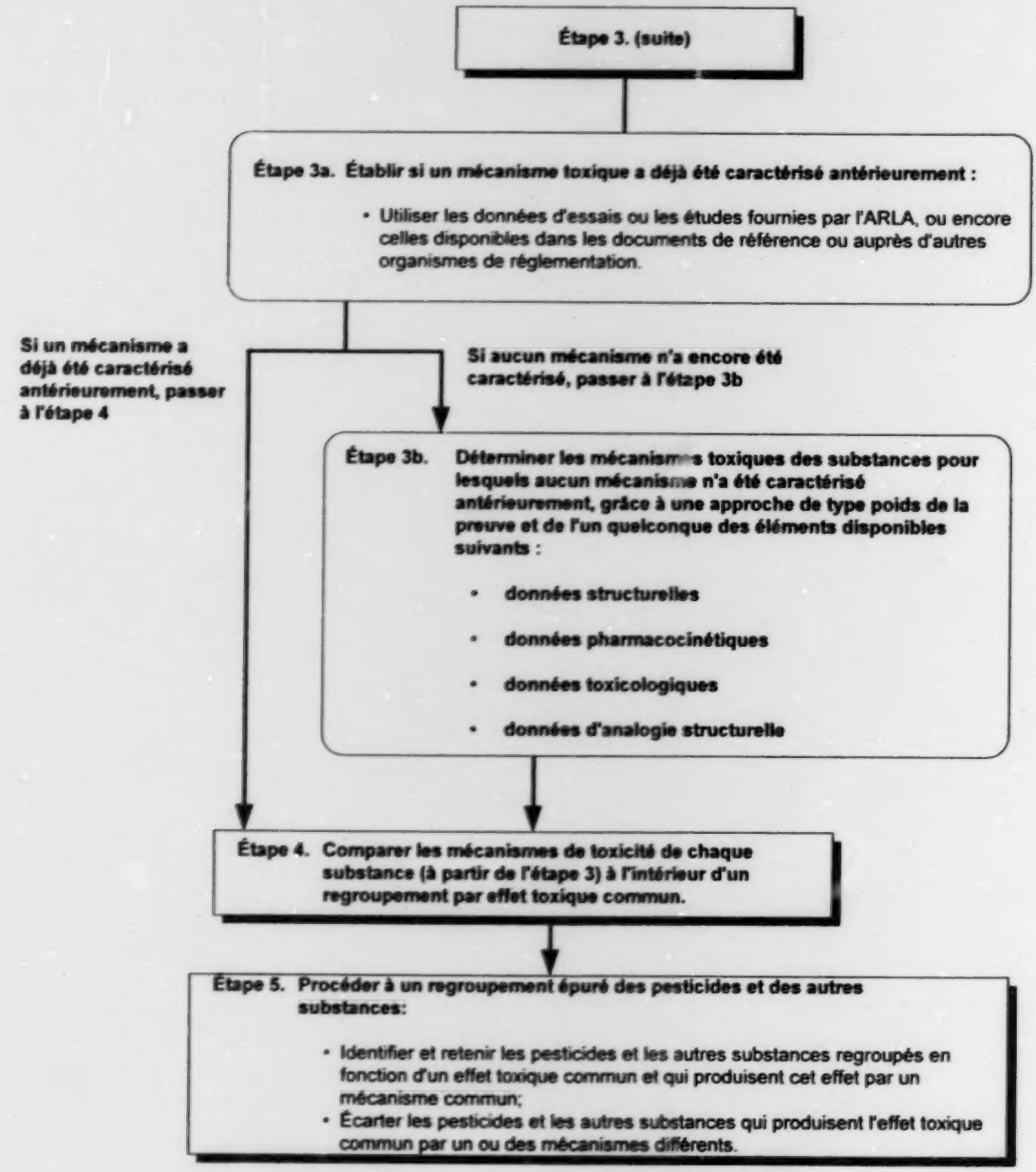
- regrouper les substances par effet toxique commun;
- écarter par la suite toute substance qui n'exerce pas un effet toxique commun à un autre pesticide.

↓

Étape 3. Caractériser le mécanisme par lequel chaque substance produit l'effet toxique commun, déterminé à l'étape 2.

Caractériser, comme condition minimale, les principaux processus biochimiques associés à la substance, qui sont les premiers responsables de l'effet toxique commun.

(voir page suivante)


Étape 3. (suite)
Étape 3a. Établir si un mécanisme toxique a déjà été caractérisé antérieurement :
• Utiliser les données d'essais ou les études fournies par l'ARLA, ou encore celles disponibles dans les documents de référence ou auprès d'autres organismes de réglementation.
Si un mécanisme a déjà été caractérisé antérieurement, passer à l'étape 4
Si aucun mécanisme n'a encore été caractérisé, passer à l'étape 3b
Étape 3b. Déterminer les mécanismes toxiques des substances pour lesquels aucun mécanisme n'a été caractérisé antérieurement, grâce à une approche de type poids de la preuve et de l'un quelconque des éléments disponibles suivants :
• données structurelles
• données pharmacocinétiques
• données toxicologiques
• données d'analogie structurelle
Étape 4. Comparer les mécanismes de toxicité de chaque substance (à partir de l'étape 3) à l'intérieur d'un regroupement par effet toxique commun.
Étape 5. Procéder à un regroupement épuré des pesticides et des autres substances:
• Identifier et retenir les pesticides et les autres substances regroupés en fonction d'un effet toxique commun et qui produisent cet effet par un mécanisme commun;
• Écarter les pesticides et les autres substances qui produisent l'effet toxique commun par un ou des mécanismes différents.

Liste des documents de principes de l'ARLA en cours de rédaction

Documents TRAC FQPA sur les politiques scientifiques	État du document de l'EPA
1. Guidance for Identifying Pesticide Chemicals and Other Substances that Have a Common Mechanism of Toxicity	Diffusion le 2/5/99
2. Office of Pesticide Programs' Science Policy on the Use of Data on Cholinesterase Inhibition for Risk Assessments	Diffusion de la version provisoire 11/5/98
3. Guidance for the Submission of Probabilistic Human Health Exposure Assessments to the Office of Pesticide Programs	Diffusion de la version provisoire 11/5/98
4. Proposed Threshold of Regulation Policy When a Food Use Does Not Require a Tolerance	Diffusion le 10/27/99
5. Assigning Values to Nondetected/ Nonquantified Pesticide Residues in Human Health Dietary Exposure Assessments	Diffusion le 3/31/00
6. A Statistical Method for Incorporating Nondetected Pesticide Residues into Human Health Dietary Exposure Assessments	Diffusion le 3/31/00 (fusion avec le document n° 5)
7. A User's Guide to Available OPP Information on Assessing Dietary (Food) Exposure to Pesticides	Diffusion de la version provisoire 1/4/99
8. Dietary (Drinking Water) Exposure Estimates	Diffusion le 11/10/99
9. Framework for Assessing Non-Occupational/ Non-Dietary (Residential) Exposure to Pesticides	Diffusion de la version provisoire 1/4/99
10. Standard Operating Procedures (SOPs) for Residential Exposure Assessment	Diffusion de la version provisoire 1/4/99
11. Choosing a Percentile of Acute Dietary Exposure as a Threshold of Regulatory Concern (99.9th percentile)	Diffusion le 3/22/00
12. 10× Task Force and OPP Guidance Documents (three draft documents; one final)	Diffusion de la version provisoire 7/8/99
13. Standard Operating Procedures (SOPs) for Use of the FQPA Factor	Diffusion de la version provisoire 7/8/99
14. Guidance for Performing Aggregate Exposure and Risk Assessment	Diffusion de la version provisoire 11/10/99
15. SOP: Interim Guidance for Conducting Aggregate Exposure and Risk Assessment	Fusion avec le n° 14
16. Use of the Pesticide Data Program (PDP) in Acute Food Assessment (i.e., Decompositing)	Diffusion de la version provisoire 5/26/99
17. Cumulative Risk Assessment Guidance	

Liste des documents de principes de l'ARLA en cours de rédaction

Documents TRAC FQPA sur les politiques scientifiques	État du document de l'EPA
1. Guidance for Identifying Pesticide Chemicals and Other Substances that Have a Common Mechanism of Toxicity	Diffusion le 2/5/99
2. Office of Pesticide Programs' Science Policy on the Use of Data on Cholinesterase Inhibition for Risk Assessments	Diffusion de la version provisoire 11/5/98
3. Guidance for the Submission of Probabilistic Human Health Exposure Assessments to the Office of Pesticide Programs	Diffusion de la version provisoire 11/5/98
4. Proposed Threshold of Regulation Policy When a Food Use Does Not Require a Tolerance	Diffusion le 10/27/99
5. Assigning Values to Nondetected/ Nonquantified Pesticide Residues in Human Health Dietary Exposure Assessments	Diffusion le 3/31/00
6. A Statistical Method for Incorporating Nondetected Pesticide Residues into Human Health Dietary Exposure Assessments	Diffusion le 3/31/00 (fusion avec le document n° 5)
7. A User's Guide to Available OPP Information on Assessing Dietary (Food) Exposure to Pesticides	Diffusion de la version provisoire 1/4/99
8. Dietary (Drinking Water) Exposure Estimates	Diffusion le 11/10/99
9. Framework for Assessing Non-Occupational/ Non-Dietary (Residential) Exposure to Pesticides	Diffusion de la version provisoire 1/4/99
10. Standard Operating Procedures (SOPs) for Residential Exposure Assessment	Diffusion de la version provisoire 1/4/99
11. Choosing a Percentile of Acute Dietary Exposure as a Threshold of Regulatory Concern (99.9th percentile)	Diffusion le 3/22/00
12. 10× Task Force and OPP Guidance Documents (three draft documents; one final)	Diffusion de la version provisoire 7/8/99
13. Standard Operating Procedures (SOPs) for Use of the FQPA Factor	Diffusion de la version provisoire 7/8/99
14. Guidance for Performing Aggregate Exposure and Risk Assessment	Diffusion de la version provisoire 11/10/99
15. SOP: Interim Guidance for Conducting Aggregate Exposure and Risk Assessment	Fusion avec le n° 14
16. Use of the Pesticide Data Program (PDP) in Acute Food Assessment (i.e., Decompositing)	Diffusion de la version provisoire 5/26/99
17. Cumulative Risk Assessment Guidance	

Documents TRAC FQPA sur les politiques scientifiques	État du document de l'EPA
18. Drinking Water Screening Level Assessment	
19. SOP for Drinking Water Assessments, including Reservoir Model	
Documents connexes additionnels	
20. Data for Refining Anticipated Residue Estimates Used in Dietary Risk Assessments for Organo-phosphate Pesticides	Diffusion de la version provisoire 4/7/99
21. Interim Early Assessment Policy for Organosphosphate Pesticides	
22. The Role of Use-Related Data in Pesticide Risk Assessment and Risk Management	Diffusion de la version provisoire 7/14/99
23. Guidelines for the Conduct of Bridging Studies for Use in Probabilistic Risk Assessment	Fusion avec le n° 20
24. Guidelines for the Conduct of Residue Decline Studies for Use in Probabilistic Risk Assessment	Fusion avec le n° 20
25. Quantitative Assessment of Uses of Concern for Drinking Water	
26. Factoring Drinking Water Treatment into Drinking Water Assessments for Pesticides	